Aus der Abteilung für Ohren-, Nasen- und Halskranke am Allerheiligen-Hospital zu Breslau.
(Primärarzt Dr. Goerke.)

Veränderungen der oberen Luftwege bei Leukämie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

der

Medizinischen Fakultät der schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Bruno Seelenfreund,
Arzt.

Breslau 1925.
Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau.

Berichterstatter: Professor Dr. Hinsberg.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Fälle leukämischer Erkrankungen, bei denen auf irgendeine Weise die Schleimhaut des Larynx oder die der oberen Luftwege überhaupt in Mitleidenschaft gezogen ist, gehören nicht unbedingt zu den Raritäten. Sie sind andererseits aber wieder nicht so zahlreich, daß eine Besprechung zweier Fälle, die wir in letzter Zeit zu beobachten Gelegenheit hatten, unberechtigt wäre. Unnötig zu betonen, daß derartige Fälle das Interesse des Praktikers unbedingt wachrufen müssen, sind doch schon Krankengeschichten veröffentlicht, aus denen hervorgeht, daß Blutungen bei an und für sich richtig indizierten relativ harmlosen Eingriffen oder auch spontane Blutungen zum Exitus führten, ohne daß man irgendwie Wesentliches zur Rettung des Patienten hätte tun können. Diese Blutungsbereitschaft der Leukämiker muß ja nicht immer derartige Folgen zeitigen, ist es doch in den meisten Fällen möglich, wenn auch oft sehr shwierig, durch Tamponade oder Injektion von blutgerinnungsfördernden Mitteln wie Clauden, Arnotan, Gelatine u. a. die Blutung zum Stehen zu bringen. Jedenfalls muß es vermieden werden, derartige Blutungen selber hervorzurufen durch Eingriffe an Patienten, die auch nur den leisesten Verdacht auf eine Bluterkrankung bieten. Die Forderung, die viele Autoren aufstellen, daß z. B. blaße Hautfarbe uns unbedingt dazu führen sollte, ein Blutbild zu machen, muß für jeden zur Selbstverständlichkeit werden, der nicht leichtsinnig das Leben der ihm anvertrauten Patienten aufs Spiel setzen will. Haben wir ein normales Blutbild gefunden, so können wir einigermaßen sicher vor unliebsamen Überraschungen von dieser Seite chirurgische Therapie treiben.

Diese beinahe unstillbaren Blutungen können aber auch auftreten, ohne daß ein mechanischer Insult feststellbar ist. Safranek und viele andere Autoren sagen geradezu, daß Nasenbluten ein Kardinalsymptom der Leukämie sei. Virchow hat sogar einen Fall veröffentlicht, bei dem im Anschluß an eine unstillbare Epistaxis der Exitus letalis eintrat. Meist findet man in solchen Fällen verschieden geformte Infiltrate in der Nase, die sehr gern ihre Lokalisation am Septum haben und da nun plötzlich ohne jede erkennbare Ursache zu bluten anfangen. Über die genauere Struktur derartiger Infiltrate wird später noch das Wesentliche zu sagen sein. Als Therapie kommt bei derartigen Blutungen nur die Tamponade in Frage, die in Verbindung mit Injektionen oben genannter Art meistens wohl auch zum Ziel führen wird.

Sieht man die Literatur durch, so findet man im ganzen ungefähr 40 Fälle, die unter der Diagnose leukämischer Veränderungen des Larynx oder der oberen Luftwege überhaupt publiziert wurden. Meist findet man in diesen Publikationen auch den Sektionsbericht angeführt, ein Zeichen für die überaus ungünstige Prognose der Erkrankung. Diese 40 Fälle erstrecken sich auf einen Zeitraum von etwa 80 Jahren, rechnet man von der ersten Veröffentlichung ab, die 1845 durch Virchow erfolgte. 1846 folgte dann John Fuller, dem sich 1860 Lambl und Löschner anschlossen. 1864/65 bespricht Virchow nochmals die Infiltrate und grenzt sie differentialdiagnostisch gegen Miliartuberkel ab.

Über die Pathogenese der Erkrankung herrscht heute noch gar keine Klarkeit. Es gibt Autoren, die einer Infektion als Ausgangspunkt der Bluterkrankung das Wort reden, im Gegensatz zu solchen, die von Konstitutionsfehlern sprechen. Erreger in Form von Spirillen, ja sogar in Form von pflanzlichen Mikroorganismen sind gesehen worden. Diese Befunde wurden aber niemals von Nachuntersuchern bestätigt. Wir stehen noch vor einem Rätsel und es bedarf noch eingehender Forschung, um in dies Dunkel Licht zu

bringen. Denn nur bei Kenntnis der Zusammenhänge ist es möglich, eine wirklich kausale Therapie zu treiben, die dann auch Aussicht auf Erfolg bieten würde.

Vorläufig wissen wir über die Art der Erkrankung nur soviel, daß es sich um eine Krankheit des Blutes und der blutbereitenden Organe handelt, bei der eine Form der weißen Blutkörperchen besonders betroffen ist. Es erkranken die normalen Bildungsstätten der weißen Blutkörperchen, aber nicht nur diese, es bilden sich in allen möglichen Körpergegenden pathologische Bildungszentren. Es kommt nun zu einer überstürzten Neubildung von Leukozyten entweder der myeloischen oder der lymphatischen Reihe, die dann das Blutbild beherrschen. Wir unterscheiden hiernach zwei Formen der Leukämie, die lymphatische und die myeloische Form, je nachdem die eine oder die andere Art Zellen überwiegt. Diese beiden Formen werden nach dem Stadium, in dem sie sich befinden, wieder in Unterabteilungen eingeteilt. Bei beiden Formen findet man im strömenden Blut Zellformen, die sich normalerweise in diesem Wachstumsstadium im Knochenmark bezw. in den Lymphdrüsen finden.

Unter dem irreführenden Namen „Pseudoleukämie“ wird meist hier noch eine Erkrankung aufgeführt, die, streng genommen, aber gar keine Blutkrankheit ist, sondern nur die Symptome einer Leukämie zeigt, ohne deren Blutbild zu haben. Das ist die Lymphogranulomatose, die noch einige andere Namen führt, und anscheinend den malignen Tumoren bedeutend näher steht als die Leukämie. Hier, d. h. bei der Leukämie, handelt es sich um homologe Hyperplasien. Trotzdem ist oft die Unterscheidung gegen Sarkom schwierig, da häufig eine gewisse Aggressivität der Infiltrate unschwer festzustellen ist. In diesem Zusammenhang sei auch an das Chlorom erinnert, grüne Tumoren, die von einer myeloischen Knochenmarkszelle ausgehen und oft auch von einem leukämieartigen Blutbild begleitet werden. Klinisch ist die Leukämie durch schmerzlose Anschwellungen zunächst weniger, dann aber der gesamten

Lymphdrüsen und der Milz charakterisiert. Führen diese Zustände den Patienten nicht zum Arzt, so erscheint er sicher, wenn die bei der chronischen Form langsam und unmerklich einsetzenden Beschwerden zur Kachexie geführt haben oder eine akute Exazerbation sich auf irgendeine Weise bemerkbar gemacht hat. Ödeme und Durchfälle können das nur wenig beeinflußbare Krankheitsbild noch komplizieren. Die schon oben erwähnte hämorrhagische Diathese ist besonders häufig bei der akuten Form anzutreffen, während sie oft bei der chronischen Form fehlt. Die chronischen Formen können eine Verlaufsdauer von mehreren Jahren haben, während bei der akuten Form Fälle nicht zu den Seltenheiten gehören, die in 10—12 Tagen zum Tode führen.

Die Formen, unter denen die Leukämie nun gerade an der Schleimhaut der oberen Luftwege auftritt, sind an und für sich nicht sehr mannigfaltig. Man kann im großen und ganzen zwei Formen unterscheiden, einmal bei der akuten Leukämie die Blutungen und andererseits bei den chronischen Fällen Infiltratbildungen. Letztere treten allerdings durch unterschiedliche Formen und Lokalisationen fast in jedem Fall anders in Erscheinung. Bilden sie in der Nase oder in den Nebenhöhlen Platten, die die normale Schleimhaut einfach zu verdicken scheinen und außer eventuellen Blutungen keine wesentlichen Beschwerden verursachen, so können sie im Larynx sehr verschiedenartige Symptome machen. Dyspnoe bis zu Erstickungsanfällen, Reizhusten, Schluckbeschwerden sind hier die häufigsten Klagen der Patienten. Eventuell kann noch eine Behinderung der Beweglichkeit der Stimmbänder Störungen der Phonation hervorrufen, so daß also auch Heiserkeit zur Symptomatologie der Leukämie der oberen Luftwege zu rechnen ist. Oft, beinahe in den meisten Fällen, in denen der Kehlkopf betroffen ist, machen die Infiltrate die sämtlichen Symptome, die wir von raumbeengenden Tumoren her gewöhnt sind. Wird man in solchen Fällen nicht durch die oft vorhandene Symmetrie der Tumoren stutzig, so entscheidet hier erst die Probeexzision bezw. das Blutbild die Differentialdiagnose

zwischen malignem Tumor und Infiltrat. Als drittes kommen dann noch miliare Tuberkel in Frage, deren Unterscheidunggsmerkmale bereits Virchow angegeben hat.

Die Frage, ob es häufiger die akute oder die chronische Form ist, die Erscheinungen von seiten der oberen Luftwege macht, kann man an Hand der Literatur wohl dahin beantworten, daß meist wohl die chronische Form diese Lokalisation zu ihren Eigentümlichkeiten zählt. v. Hansemann jedoch hat einen Fall von akuter Leukämie veröffentlicht, der vom Auftreten des ersten Krankheitszeichens bis zum Ende nur 12 Tage dauerte. Der Patient zeigte die Gaumenbögen stark infiltriert, während die Tonsillen nomaähnlich gangranös wurden. Der Zerfall erstreckte sich von den Tonsillen bis hinunter in den Rachen. Trotz eines ziemlich eindeutigen Blutbildes — die Leukozytenzahlen stiegen während des Verlaufs von 35 000 auf 110 000 — wurde der Fall wegen seines horrend schnellen Verlaufs als Sepsis angesehen und dementsprechend behandelt. Kombiniert war die Erkrankung noch mit einer Angina Plaut-Vincenti, die auf den zerfallenen Tonsillen m. E. wohl erst sekundär auftrat und deren Erreger in dem zerfallenen Gewebe einen überaus günstigen Nährboden fanden.

Veränderungen in der Nase.

Die Schleimhaut ist hier, wie auch an allen anderen Stellen der oberen Luftwege, blaßrot gefärbt. Einige Autoren geben einen gelbbraunen Ton an. Im Ganzen verdickt enthält sie im histologischen Präparate unter dem vollkommen unversehrten Epithel ein Lager lymphoider Zellen, das außerdem noch einige wenige Bindegewebsfasern enthält. Menzel gibt an, daß derartige Infiltrate schon makroskopisch sichtbar seien und die ganze Scheimhaut dann aussehe, als sei sie mit kleinen höckrigen Tumoren besät. Hier wie auch anderswo können die Infiltrate in die Gefäßlumina und die Drüsenausführungsgänge hineinwachsen und auf diese Weise ein Bild geben, das einem malignen Tumor sehr nahe kommt.

Meyer weist besonders auf die Venen hin, die in solchen Fällen maximal erweitert erscheinen und sieht dieses Zeichen als pathognomisch an. Sokolowsky (zit. nach Menzel) legt den Schluß nahe, daß derartige Schädigungen der Gefäßwände, die man schon als Lymphombildung ansprechen kann, für die Hervorrufung von Blutungen die conditio sine qua non seien. In den Infiltraten, die oft in sich das Bild von Lymphfollikeln zeigen, fand Suchannek auch ein Pigment. Es handelte sich um ein gelbbraunes Pigment, besonders in der Regio olfactoria, das wohl ein Überrest einer alten Blutung war.

Alle Autoren betonen übereinstimmend, daß das Epithel über den Infiltraten immer intakt war und daß vor allem jegliche Entzündungserscheinung in der Umgebung des Infiltrates fehlte. Letzteres ist ein spezifisches Zeichen aller leukämischen Herde. Die Zellart, aus der die Infiltrate in der Nasenschleimhaut bestanden, waren meist Lymphozyten, an denen nichts besonderes festgestellt wurde. Es waren hier wie überall im Körper außerhalb der regulären blutbildenden Stellen neue Keimfollikel gebildet worden. — Manchmal fanden sich auch unter der blaßroten Schleimhaut kleine Sugillationen (Safranek). Menzel weist neuerdings auf ähnliche Erscheinungen in der Schleimhaut der Nebenhöhlen hin. Schon 1908 waren von Wechselmann-Marcuse akute septische Prozesse in der Schleimhaut der Nebenhöhlen beschrieben worden.

Klinische Erscheinungen machen diese Infiltrate eigentlich nur durch die schon erwähnten Blutungen, denn eine Atmungsbehinderung durch Raumbeengung dürfte an dieser Stelle wohl zu den Ausnahmen gehören. Die Infiltrate liegen meist ganz flach, aber dafür breit der Schleimhaut auf oder bilden kleine Höcker, jedoch keine größeren Hindernisse. Es ist auch kein Fall bekannt, in dem ein solches Infiltrat zu einem chirurgischen Vorgehen verleitet hätte, um die Luftzufuhr besser zu gestalten.

Anders steht es allerdings mit den kleinen Ulzerationen auf der Kuppe der kleinen Höckerchen. Es war eine Zeit-

lang Streitfrage, ob diese primärer oder sekundärer Natur seien. Uns scheint, als ob bei dem Fehlen jeglicher Entzündungserscheinungen im histologischen Präparat hier nur eine sekundäre Entstehungsweise durch mechanische oder andersartige Insulte in Frage käme.

Die Nasenblutungen werden von Ortner als Frühsymptom der Leukämie überhaupt aufgefaßt. Er stellte 1890 auch einige Fälle derartiger Blutungen mit tödlichem Ausgange zusammen.

In der Nase tritt die Leukämie also in Form kleiner verschieden geformter Infiltrate auf, die leicht bluten und einen guten Nährboden für sekundäre Infektionen abgeben!

Veränderungen in Mund und Rachen.

Besonders auffallend ist hier die immer vorhandene hochgradige Blässe der Schleimhaut. Ihre Farbe ist in allen Abstufungen bis zu der gelbweißlichen Farbe des Pergaments beschrieben worden. Häufig treten Stomatitiden und Gingivitiden auf, die außerordentlich leicht zu Blutungen neigen. Hierbei ist das Zahnfleisch und oft auch die übrige Mundschleimhaut sehr stark geschwollen. Sogar ein Ödem der Uvula, das die Phonation behinderte, ist bereits beschrieben worden (Kraus). Von Grünwald wird erwähnt, daß öfters Infiltrate an der Zungenspitze auftreten, die entweder nur zu tasten sind oder als kleine Tumoren imponieren Er glaubt, daß diese Infiltrate eine mehr oder weniger ausgiebige Umwandlung der Blandin-Nuhnschen Drüse in lymphoides Gewebe darstellen. Besonders stark betroffen ist selbstverständlich der Waldeyersche Rachenring, dessen eigentlicher Zweck im Körperhaushalt uns ja heute noch vollständig unklar ist. Diese Ansammlung lymphoiden Gewebes, vor allem die beiden Gaumenmandeln, sind fast in jedem Fall als vergrößert beschrieben. Ihr Verhalten bei akuter Leukämie

ist oben in dem Fall von v. Hansemann schon gestreift worden. Viele Autoren sprechen hier von blasser Farbe und Vergrößerung, wobei die Lakunen mehr oder weniger in ihrer normalen Konfiguration erkennbar blieben. Im mikroskopischen Bilde zeigen sich die einzelnen Follikel geschwellt und bestehen nur aus regellos nebeneinander liegenden Lymphozyten aller Wachstumsgrade. Die Schnittfläche derartiger Tonsillen zeigt ein markiges Aussehen (Giessing). Makroskopisch betrachtet finden wir eine höckrige Oberfläche. Burger berichtet von Tonsillen, die bei blasser, zyanotischer Farbe noch viele kleine Suggillationen aufwiesen. Auf der Kuppe derartiger Follikel bilden sich nun oft kleine Ulcera, die den Verlauf der Krankheit außerordentlich beschleunigen können. Während von Mosler (zit. nach Giessing) dies als spezifisch leukämischer Vorgang gedeutet wurde, betonen andere Autoren, daß es sich hier um sekundäre Erscheinungen handle, die einerseits im Infiltrat selbst (Ascanacy), andererseits in zufälligen Verletzungen ihren Grund haben. Nach Ascanacy soll das Infiltrat durch den andauernden Druck das Epithel immer mehr verdünnen, so daß schließlich seine schützende Decke einreißt und nun natürlich für Mikroben ein außerordentlich günstiger Nährboden geschaffen wird. Andere (Wechselmann-Marcuse) legen den Hauptwert bei der Entstehung dieser Ulcerationen auf mechanische Insulte, die die Infiltrate, beziehungsweise die veränderte Schleimhaut treffen und leichter als normales Gewebe schädigen können. Hier wie überall dürfte der Mittelweg der Wahrheit am nächsten kommen. Daß an derartige kleine Geschwüre sich ein nekrotischer Zerfall der ganzen Tonsillen anschließen kann, sahen wir schon an dem Fall von v. Hansemann. Folgen wir Virchow, der als besondere differentialdiagnostisch zu verwertende Eigenschaft dieser kleinen „Tumoren“ angibt, daß ihre Bestandteile sehr persistent sind und sie daher nie zu Zerfall neigen (Differentialdiagnose gegen Tuberkel), so wird der sekundäre Charakter der

Ulcera offenbar. Einige Autoren (Ortner und Hinterberger) haben behauptet, daß der Erreger der Leukämie durch diese Geschwüre erst Eingang in den Körper finde. Ascanacy ist der Verfechter der gegenteiligen Theorie und bestreitet die Abhängigkeit der Leukämie von derartigen Nekrose-Herden. Heute, wo bisher alle Versuche einen organisierten Erreger der Leukämie, sei es in Form von Spirochaeten, sei es in anderer Gestalt, festzustellen, fehlgeschlagen sind, darf man sich wohl ohne weiteres von der Theorie, die Ortner und andere vertraten, abwenden und diese Ulcera als zweifellos sekundär entstanden ansehen.

Ähnlich sind die Erscheinungen an der Zungenmandel. Giessing beschreibt einen Fall, an dem die Vergrößerung der dritten Mandel besonders auffällig war. Es handelte sich da nach seiner Angabe um zwei etwa walnußgroße Drüsenpakete, die dem Zungengrund auflagen. Sie erstreckten sich von da aus noch tiefer hinunter, so daß Epiglottis und der Kehlkopfeingang von den Infiltratmassen verdeckt waren. Auch Veränderungen der hinteren Rachenwand, deren Schleimhaut dann ein höckriges Aussehen hat, sind bereits beschrieben worden.

Klinisch machen diese ganzen Veränderungen im Munde nur die katarrhalischen Erscheinungen einer Stomatitis bezw. Gingivitis. Die blasse Farbe, das höckrige Aussehen der Schleimhaut, verbunden mit eventuellen Blutungen und die oft sehr hochgradigen Schwellungen der lymphoiden Depots sind aber wohl geeignet, den Untersucher auf die richtige Fährte zu bringen.

Veränderungen im Larynx.

Am allerhäufigsten von allen Organen der oberen Luftwege scheint der Larynx betroffen zu sein. Vielleicht nicht tatsächlich, sondern nur aus dem Grunde, weil hier schon die kleinste Störung des Normalen den Kranken zum Arzt treibt

und ihre Abstellung wünschen läßt. Dyspnoe und Reizhusten sind außerdem Symptome, die den Patienten außerordentlich schwächen; kommt nun womöglich noch eine Störung der Phonation hinzu, so wird selbst der indolenteste Patient den Weg zum Arzte finden. Die Erscheinungen, die wir — jetzt pathologisch-anatomisch gesprochen — im Larynx und im perilaryngealen Gewebe finden, entsprechen in ihrer Mannigfaltigkeit den verschiedenen subjektiven Beschwerden. Es gibt kaum eine Stelle im Larynx, die nicht von leukämischen Infiltraten angegriffen werden könnte. Und doch scheinen sich zwei Lokalisationen besonders häufig zu finden; das ist erstens die Epiglottis, deren breite Fläche den Infiltraten viel Platz für den Angriff bietet und zweitens der subglottische Raum, der wohl am häufigsten in diesem Zusammenhang genannt wird. Als dritte Stelle folgen dann die Taschenbänder. Seltener sind die aryepiglottischen Falten, die Stimmbänder und die einzelnen Knorpel selber als Sitz leukämischer Infiltrate beschrieben worden. Daß die um den Kehlkopf gelegenen Lymphdrüsen gern von der Erkrankung heimgesucht werden, ist kaum nötig zu erwähnen, gehören sie doch zu dem erkrankten System selber. Der von derartig befallenen Drüsen auf den Larynx ausgeübte Druck ist oft schon Anlaß zu allen möglichen stenotischen Erscheinungen im Bereich der oberen Luftwege gewesen. Die zarte Schleimhaut der Trachea selber, die schon normalerweise mit kleinen Lymphfollikeln versehen ist, kann selbstverständlich auch befallen werden.

Specht beschreibt neuerdings einen Fall, in dem subglottische Wülste die Ursache schwerer stenotischer Erscheinungen waren und man schließlich zur Tracheotomie schreiten mußte. Der Patient schien das Bild der von Zimmermann näher beschriebenen Laryngitis subchordalis acuta zu bieten. Der Kehlkopf beziehungsweise die Trachea waren durch symmetrisch angeordnete Wülste fast vollständig verschlossen, so daß kein anderer Ausweg als die Tracheotomie blieb. Jedoch führte dieser Eingriff, der hier als ultima ratio zu gelten hat, nach einer Komplikation

(Faszieneiterung) nach kurzer Zeit zum Tode. Die histologische Untersuchung des Kehlkopfes wird weiter unten noch gewürdigt werden. Eins soll aber hier schon erwähnt werden. Ganz im Gegensatz zu allen anderen Forschern wurden hier in Schnitten durch verschiedene Infiltrate zahlreiche Nekrosen gefunden. Auch waren Tb.-Bazillen in größerer Menge färberisch nachweisbar.

Eigentliche Tuberkelbildung wurde aber nicht gefunden. Es scheint sich hier also um eine Kombination beider Krankheiten zu handeln. Außerdem wurde in den Knorpeln eine Bildung von rotem Knochenmark neben Verknöcherungen gefunden. Nach Pascher ist dies ein äußerst seltener Befund. Pacher fand rotes Myelozytenmark nur in einem einzigen Fall eines jugendlichen Individuums, während bei älteren nur die Bildung von Fettmark als Degenerationsprodukt festzustellen war. Die Verknöcherung einzelner Knorpel des Kehlkopfgerüstes gibt Pascher als Alterserscheinung bezw. Alters-Degeneration an. Ein neuerdings von Gimplinger beschriebener Fall zeigt dagegen die Lokalisation an der Epiglottis und zwar an ihrer Hinterfläche als Besonderheit. Sie war ebenso wie die Gaumentonsillen, die Uvula, Taschenbänder und rechtes Stimmband mit scharf abgegrenzten, rundlichen, mit graurötlichen Massen belegten Ulcerationen bedeckt. Als Seltenheit muß hier bemerkt werden, daß es sich in diesem Fall um eine myeloische Form der Leukämie handelt, was man außer aus dem Blutbild auch aus den Zellen des Infiltrates feststellen konnte. Fast alle anderen Fälle waren — soweit auf diesen Unterschied überhaupt geachtet war — lymphatische Formen. Meyer behauptet, daß Larynxbeteiligung nur bei dieser Form vorkomme. Hubert veröffentlicht auch einen Fall von akuter lymphatischer Leukämie, der aber keinerlei Ähnlichkeit mit dem Fall von v. Hansemann hat. Hier waren dieselben Erscheinungen aufgetreten, die wir bei den meisten Autoren finden, die über chronische Formen berichten. Hubert spricht von einem subglottischen Ödem, das wohl als Infiltrat zu betrachten ist. Nachdem Tracheo-

tomie vorgenommen worden war, trat trotz Röntgenbestrahlungen doch einige Wochen später der Tod ein.

In einer bereits 1898 erschienenen Arbeit stellt Barnick mehrere Fälle anderer Autoren (Eppinger, Wolffhügel, Ascanacy, Virchow, Falkenthal, Stieda, Fröhlich u. a. m.) zusammen, die alle ähnliche Symptome aufwiesen wie unsere noch zu beschreibenden Fälle: Infiltrate größerer und kleinerer Form an allen Stellen des Larynx. Dazu veröffentlichte er noch 3 Fälle eigner Beobachtung. Im ersten Fall war der gesamte Larynx leukämisch infiltriert. Im subchordalen Raum fanden sich noch zahlreiche Ekchymosen. Der zweite Fall wies eine besondere Beteiligung der Taschenbänder auf neben einer Infiltration des ganzen übrigen Gewebes. Als Rarität ist hier noch eine Blutung ins Trommelfell beschrieben. Der dritte von ihm veröffentlichte Fall wies neben den schon bekannten Erscheinungen noch ein hämorrhagisches Ulcus am rehten Stimmband auf, das aus einer Infiltration bestand, die reichlich Blutpigment enthielt und über der das Epithel vollständig fehlte.

Alles in allem kann man zwar von einer Mannigfaltigkeit der Erscheinungen im klinischen und pathologischen Sinne sprechen, soweit man die Lokalisation in Betracht zieht. Histologisch ist jedoch das Bild bei allen Autoren immer wieder dasselbe. Eine Infiltration aus Rundzellen ohne entzündliche Erscheinungen, ab und zu mit den Merkmalen frischerer oder älterer Blutungen versehen. Bis auf den ersten Fall von Barnick, der ein 13jähriges Individuum betrifft, handelt es sich immer um ältere Patienten. Ein Überwiegen des männlichen oder des weiblichen Geschlehts kann nicht festgestellt werden.

Hier seien zwei Fälle lymphatischer Leukämie angeführt, die wir in letzter Zeit beobachten konnten. Beide Fälle betreffen ältere Männer, die an der chronischen Form leiden und hauptsächlich eine Beteiligung des Larynx zeigen, während Mund und Nase weniger in Mitleidenschaft gezogen sind.

Fall I.

Patient, der bisher immer gesund gewesen zu sein angab, machte 1917 im Felde ein Nierenleiden durch. Ein Jahr später trat eine Drüsenschwellung am Halse auf und eine schmerzhafte Milzvergrößerung, die mit Röntgenstrahlen behandelt wurde. Nach und nach wurden alle Drüsen befallen und schwollen an, Trotz Vornahme einer Arsenkur nahm er in einem Jahre ungefähr 40 Pfund ab. Am 31. 10. 24 sucht Patient wegen Halsschmerzen, die schon ungefähr 14 Tage bestanden, unsere Poliklinik auf, wo ein peritonsillärer Abszeß gespalten wurde, aus dem sich nur wenig Eiter entleerte. Der weitere Verlauf wies zunächst keine Besonderheiten auf. Auffallend war die außerordentlich blaße Hautfarbe des Kranken, die dazu aufforderte, ein Blutbild zu machen. Er wurde dann unter dem Verdacht einer perniziösen Anämie auf die innere Abteilung verlegt, wo aus dem Blutbild die Diagnose auf aleukämische lymphatische Leukämie mit perniziosaähnlichem Blutbild gestellt wurde. Folgendes Blutbild war konstatiert worden:

8. XI. 24.

Hgl.: 50%, Leukozyten: 3 300, Erythrozyten 2 900 000.

Poly I: 1%	Lymph. große: 16%	Pathol. junge Lymph.: 10%
" II: 6%	" kleine: 18%	Lymphoblasten: 1%
" III: 20%	Basophile: 2%	
" IV: 45%	Übergangsform: 2%	

Leukozyten zeigen vereinzelt Degeneration und Vakuolenbildung.

Lymphozyten z. T. sehr jung. Manche mit azurophilen Granulis.

Erythrozyten: Mäßige Hypochromie, deutliche Anisozytose und Anisochromie.

Poikilozytose, reichlich Makro und Megalozyten, letztere z. T. polychromatophil, wenige Mikrozyten, die z. T. hyperchrom sind.

Ein polychromatophiler Normoblast. Wenig Thrombozyten (Dr. Brucke).

Aus dem Allgemeinbefund ist zu erwähnen, daß die Mundschleimhaut blaßrot war, die Tonsillen etwas vergrößert und Zervikal- sowie Submaxillar-Drüsen ebenso wie Inguinal- und Axillar-Drüsen geschwollen sind. Die Zunge ist schwarz und weißlich belegt und an der Spitze und den Rändern etwas

glatt. Sternum druckschmerzhaft, Milz vergrößert, Leber leicht druckempfindlich. Einige Zeit später traten Atembeschwerden auf; deutlicher Stridor wies auf eine Stenose hin. Laryngoskopisch konnte man feststellen, daß unterhalb der Stimmbänder zwei in das Trachealumen vorspringende Wülste von gelbroter Farbe dies sehr stark verengten. Die Stimmbänder selbst waren gut beweglich. Eine Probeexzision aus diesen „Tumoren" mißlang insofern, als nur Schleimhaut gefaßt werden konnte. Die Tumoren waren von so harter Konsistenz, daß die Instrumente von ihnen abglitten. — Mit der Besserung des Allgemeinbefindens durch Röntgenbestrahlungen und Arsenmedikation ließen auch die Erscheinungen von seiten des Larynx nach. Patient konnte entlassen werden, erschien aber nach kurzer Zeit wieder. Es hatte sich also nur um eine Remission gehandelt, wie sie bei Blutkrankheiten als Erfolg der Therapie oft festzustellen sind. Der Stridor war jetzt wieder stärker geworden; auch war ein Reizhusten vorhanden, der den Kranken äußerst quälte.

Eine jetzt wieder vorgenommene Exzision ergab außer mitgefaßter Schleimhaut auch ein Stückchen Tumorgewebe, das fast nur aus Lymphozyten bestand. Im Schnitt liegt eine Zelle neben der andern, ohne daß eine irgenwie zu bezeichnende Struktur festzustellen wäre. Das Bild erinnert gewissermaßen an Tonsillengewebe, nur daß keine Keimzentren vorhanden sind. Einige Zellen haben eine besonders große Gestalt und lassen entweder einen sehr großen Kern, der von einem nur schmalen Protoplasmasaum umgeben ist oder einen kleineren Kern, von reichlichen Mengen Protoplasma umgeben sehen. Besonders die Zellen mit den großen Kernen, die auch Specht gesehen hat, scheinen junge Lymphozytenformen zu sein. Die Exzentrizität des Kernes, die Specht angibt, konnten wir hauptsächlich bei den Zellen mit den kleineren Kernen feststellen. Diese zeigten auch eine Abweichung vom normalen Typus insofern, als die Konturen der Kerne durchaus unregelmäßig waren. Im Blutbild waren derartige Zellen, die im übrigen nicht etwa den Hauptteil des Infiltrates ausmachen, nicht zu finden. Im Infiltrat waren beide Arten von Zellen besonders gut bei einer Färbung nach Zieler mit der gebräuchlichen May-Grünwald-Lösung zu sehen. Die Zellen sind sehr spärlich vorhanden und nur nach einigem Suchen zu sehen, fallen also nicht beim ersten Anschauen des Schnittes ins Auge.

Im laryngoskopischen Befund hatte sich in der Zwischenzeit nichts geändert. Ein Wachstum der Infiltrate war nicht festzustellen. Eine hinzutretende Bronchopneumonie verschlechterte vorübergehend das Allgemeinbefinden, wurde aber in kurzer Zeit geheilt. Der Patient unterzieht sich jetzt auf der inneren Abteilung einer weiteren Arsenkur. Auch im Blutbild hat sich in der Zwischenzeit nichts wesentliches geändert.

Fall II.

Auch der zweite Fall betrifft einen älteren Mann, dessen Vorgeschichte hier kurz gestreift esi. Es handelt sich auch hier um eine chronische lymphatische Leukämie. Schon 1914/15 bemerkte er eine Anschwellung der Halsdrüsen, auf die er aber, da sie ihm keinerlei Beschwerden machten, nichts gab. 1917 traten stärkere Schwellungen, besonders an den Inguinaldrüsen auf, die ärztlich behandelt wurden. — Jetzt kam er mit einer entzündlichen Halsdrüsenschwellung in die chirurgische Poliklinik, wo ein Abszeß gespalten wurde, der gut und ohne Besonderheiten abheilte. Bei der Inzision trat keinerlei Blutung auf. Aus dem Aufnahmebefund ist zu erwähnen, daß außer den beschriebenen Drüsenschwellungen noch die blasse Farbe der Mundschleimhaut auffallend war. An der Zunge keine Besonderheiten, dagegen sind die Tonsillen sehr stark hypertrophisch; sie reichen beinahe bis an das Zäpfchen heran. Eine der vergrößerten Lymphdrüsen wurde auf der chirurgischen Abteilung exzidiert und ergab folgenden histologischen Befund: Lymphoide Zellen, zwischen diesen Blutgefäße und feine Bindegewebsfasern (Prof. Winkler). Eine Untersuchung des Larynx, die wegen Atem- und Schluckbeschwerden vorgenommen wurde, zeigte Epiglottis und beide Aryknorpel geschwollen. Das linke Stimmband erwies sich als erheblich weniger beweglich als das rechte. Die Wahrscheinlichkeitsdiagnose lautete: Tumor laryngis. — Das Blutbild war folgendes:

Leukozyten: 15 000, Erythrozyten 2 100 000. Hgl. 50%.

Poly I: —	Lymphocyten große: 20%
" II: —	" kleine: 66%
" III: 2%	Eosinophile: 2%
" IV: 10%	Pathol. junge Lymph.: 5%

Rotes Blutbild: Mäßige Anisozytose und Anisochromie. Viel Makrozyten, z. T. sehr groß. Ein polychromatophiler Erythrozyt.

Thrombozyten mäßig viel.

Weißes Blutbild: Lymphozyten zum Teil sehr jung, oft mit wenig Protoplasma. Pathologisch junge Lymphozyten. Gumprechtsche Schollen nicht selten.

Leukozyten: selten normal.

Hieraus konnte man auf eine lymphatische Leukämie schließen.

Aus der Epiglottis wurden zwei Exzisionen gemacht, die kurz folgendes ergaben:

Während in der exstirpierten Drüse eine vollkommen regellose Anhäufung von Lymphozyten gefunden wurde, die absolut keine Lymphdrüsenstruktur mit ihren Eigentümlichkeiten, wie Follikelbildung und Lymphsinus usw., erkennen ließ, fand sich hier dicht unter dem Knorpel, der selbst verändert war, eine Anhäufung von Lymphozyten, die als großer Follikel imponiert. Allerdings als Follikel ohne Keimzentrum. Die Zellform war hier die einfacher Rundzellen, wie sie oft gefunden werden. In der weiteren Umgebung dieses sogenannten Follikels fand sich noch ein Erguß, der im großen und ganzen aus Fibrinfasern bestand. Der Knorpel selber zeigte eine gewisse faserige Auflockerung, die nach Pascher wohl als Alterserscheinung aufzufassen ist. Zu betonen wäre hier noch, daß sich hier wie auch im ersten Fall in der Umgebung des leukämischen Herdes keinerlei entzündliche Erscheinungen fanden, was, wie schon gesagt, von einigen Forschern geradezu für pathognomonisch für Leukämie gehalten wird.

Eine Blutung trat bei den Exzisionen ebensowenig auf wie bei der Exstirpation der Drüse.

Patient befindet sich bei unverändertem Befund leidlich wohl und wird auch auf der inneren Abteilung mit einer Arsenkur und mit Röntgenbestrahlungen behandelt.

Bei beiden Fällen ist die Diagnose nicht aus der Probeexzision, sondern aus dem Blutbild gestellt worden. Denn die histologischen Bilder waren, sieht man von den erwähnten veränderten Zellformen ab, ziemlich unspezifisch. Es waren ja nur Depots lymphoider Zellen gefunden worden und dies noch dazu in einer Körpergegend, die schon normalerweise infolge der Nachbarschaft der Tonsillen usw.

oft derartige Follikelbildungen aufweisen kann. Eine einwandfreie und sichere Diagnosenstellung aus dem histologischen Schnitt allein war also unmöglich.

Vergleicht man hiermit aber die Angaben aus der Literatur, so muß man doch einige differentialdiagnostisch wichtige Besonderheiten hervorheben. Schon Virchow stellte einige Merkmale auf, durch die er die leukämischen Knötchen von miliaren Tuberkeln unterschied. Er wies vor allem auf die Persistenz der einzelnen Bestandteile hin, so daß hier im Gegensatz zur Tuberkulose nie ein Zerfall oder eine der Verkäsung ähnliche Erscheinung zu konstatieren sei. Dagegen ist eine Unterscheidung gegen Tumoren nicht immer ganz leicht. Meyer weist besonders darauf hin, daß die Infiltrate oft ein fast destruktiv zu nennendes Wachstum zeigen, wenn sie in die sowieso erweiterten Gefäße einbrechen oder sich in und um die Ausführungsgänge der Drüsen finden. Wenn außerdem noch die Knorpel durch Markbildung etwa angegriffen werden, so muß man sich vor Augen halten, daß dies diejenigen Teile sind, die sonst destruktiven Prozessen, wie Tumoren oder Tuberkulose, am längsten widerstehen. Jedoch unterscheidet sich das in der Hauptsache in Betracht kommende Lymphosarkom dadurch, daß meist der Nasenrachenraum durch Tumormassen ausgefüllt oder in anderer Weise mit geschädigt ist. Den Ausschlag wird hierbei wohl immer das Blutbild geben können.

Was die Therapie anlangt, so ist leider nicht viel zu sagen. Die interne Behandlung des Grundleidens hat bis zum heutigen Tage noch nichts erreicht, was als wirklicher Erfolg zu betrachten wäre. Das Höchste, was je erreicht wurde, waren vorübergehende Besserungen, die den letalen Ausgang um mehr oder weniger lange Zeit hinauszuschieben imstande waren. Am besten haben sich hier noch die Röntgenstrahlen bewährt. Auch Arsen oder Präparate, die dieses Pharmakon zum Hauptbestandteil haben, dürfen eine Anzahl Besserungen für sich in Anspruch nehmen. Im Allgemeinen aber steht die interne Medizin hier noch vor einem Rätsel.

In der Therapie der Erscheinungen von seiten der oberen Luftwege müssen wir uns, da eine Heilung natürlich nicht ohne Heilung des Grundleidens möglich ist, auf symptomatische Behandlung beschränken. Das früher so gefürchtete Nasenbluten ist durch exakte Tamponade zu beherrschen. Eine Stomatitis muß wie jede andere mit den bekannten Mitteln behandelt werden. Husten muß unter allen Umständen, da er oft als besonders quälend empfunden wird, durch Codein oder andere Narkotika unterdrückt werden. Gegen die stenotischen Erscheinungen, seien sie nun durch „Tumorbildung" im Larynx oder durch Kompression des Kehlkopfes oder der Trachea hervorgerufen, bleibt uns nur ein Mittel, die Tracheotomie. Sie muß aber unbedingt als ultimum refugium betrachtet werden, denn es sind viele Fälle beschrieben, in denen sie zwar symptomatisch nützlich war, aber doch nach kurzer Zeit mit oder ohne Komplikationen zum Tode führte bezw. ihn nicht aufhalten konnte.

Nach dem heutigen Stande der Wissenschaft ist also die Therapie der Leukämie noch sehr verbesserungsbedürftig.

Zum Schluß sei es mir gestattet, den Herren Professoren Ercklentz und Tietze für die Überlassung der Fälle, die auf ihren Abteilungen lagen, und besonders Herrn Primärarzt Dr. Goerke für die Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Beide Fälle werden noch vom internistischem Standpunkt (Dr. Brucke) näher besprochen werden.

Literatur-Verzeichnis.

1. Ascanacy, Über akute Leukämie und ihre Beziehungen zu geschwürigen Prozessen im Verdauungskanal. Virchows Archiv. Bd. 137.
2. Barnick, Veränderungen im Kehlkopf und in der Trachea bei Leukämie. M. m. W. 1898.
3. Borst, Pathologische Histologie. 1922.
4. — Allgemeine Pathologie der malignen Tumoren. 1924.
5. Bukofzer, Die Krankheiten des Kehlkopfes. 1903.
6. Ebstein, Larynxstenose durch Leukämie. Wiener klin. Woch. 1896.
7. Eppinger, zitiert nach Barnick.
8. Falkenthal, Über Pseudoleukämie. Inaug.-Dissert. Halle. 1880.
9. Fraenkel, Über akute Leukämie. D. m. W. 1895.
10. Fröhlich, Ein seltener Fall von Pseudoleukämie. Wiener med. Presse 7—10.
11. Giessing, Über Veränderungen der oberen Luftwege bei Leukämie. Inaug.-Dissert. Leipzig. 1911.
12. Gimplinger, Demonstration. Wiener laryng. Gesellschaft. Monatsschrift für Ohrenheilkunde. Bd. 58 H. 12.
13. Hansemann, v., Akute Leukämie. Med. Kl. 1919.
14. Harris, Hodgkins disease of nose. The Laryngoscope XXXV H. 1.
15. Hubert, Case of subglottic edema due to acute lymphatic leukemia. The Laryngoscope XXXIII H. 5.
16. Kahler, Klinische Beiträge zur Schwebelaryngoskopie. Archiv für Laryng. XXXIII 494.

17. Laval, Magdeburger med. Gesellschaft. M. m. W. 1906.
18. Menzel, Beiträge zur Kenntnis der leukämischen Veränderungen in der Schleimhaut der oberen Luft- und Digestionswege. Archiv für Laryng. XVIII.
19. — Beiträge zur Kenntnis der Erkrankungen des Larynx bei Leukämie. Zeitschr. für klin. Med. Bd. II.
20. — Veränderungen der Schleimhaut der Nasennebenhöhlen bei Leukämie. Zeitschr. H.N.O. IX. 1924.
21. Merk, Das Wesen eines Falles von Hodgkinscher Krankheit. Virchows Archiv. Bd. 230.
22. Meyer, Berliner laryng. Gesellsch. Z. f. O. 56 S. 79.
23. — Verein süddeutscher Laryng. Z. f. O. 56 S. 409.
24. — Über leukämische Veränderungen im Kehlkopf. Z. f. L. Bd. 1 1909.
25. Neidhardt, Zur Frage der Therapie der akuten Leukämie. Strahlentherapie, Bd. 16 H. 1.
26. Partsch, Beitrag zur Lymphogranulomatosis intestinalis. Virchows Archiv Bd. 230.
27. Pascher, Zur Kenntnis der Altersveränderungen in den menschlichen Kehlkopfknorpeln usw. Virchows Archiv. Bd. 246 S. 198.
28. Pick, Ein Fall von Leukämia cutis. Wiener klin. Wochenschr. 1913.
29. Ponfick, Weitere Beiträge zur Lehre von der Leukämie. Virchows Archiv. Bd. 67.
30. Recklinghausen, Fall von Leukämie. Virchows Archiv. Bd. 30.
31. Safraneck, Veränderungen der oberen Luftwege bei Leukämie. Orvosi hetilap 1912. Referiert Z. f. L. Bd. 6.
32. — Über Veränderungen der oberen Luftwege bei Leukämie. Monatsschrift für Ohrenheilkunde. 1913.
33. Schmauss-Herxheimer, Grundriß der pathologischen Anatomie.

34. Schnyder, Lymphosarkomatose in Beziehung zu Leukämie und Pseudoleukämie. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. 1917.
35. Specht, Zur Frage der leukämischen Veränderungen an den oberen Luft- und Speisewegen. Archiv f. Ohrenheilkunde. 112.
36. Steiger, Rekurrensparese bei Leukämie mit Bronchialdrüsenschwellung. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. 1917.
37. Stieda, Larynxstenose bei einem Kinde, bedingt durch pseudoleukämische Schleimhautinfiltration. Archiv für Laryng. Bd. 4. 1896.
38. Suchannek, Larynxveränderungen bei Leukämie. Z. f. O. Bd. 20.
39. Szilard, Beiträge zur Frage der Vermehrung der weißen Blutkörperchen und der Pathogenese der Leukämie. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin. 1923.
40. Virchow, Die bösartigen Geschwülste. Bd. 2.
41. Wechselmann-Marcuse, zitiert nach Giessing.
42. Wolffhügel, Zur Kenntnis der leukämischen Neubildungen. Inaug.-Dissert. Würzburg. 1870.

Abkürzungen.

Deutsche medizinische Wochenschrift . D. m. W.
Münchner medizinische Wochenschrift . M. m. W.
Zeitschrift für Ohrenheilkunde . . . . . Z. f. O.
Zeitschrift für Laryngologie . . . . . Z. f. L.

Lebenslauf.

Am 25. November 1898 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Wolf Seelenfreund und seiner Ehefrau, geb. Friedländer, in Magdeburg geboren. Ich besuchte daselbst die städtische Vorbereitungsschule und nachher das städt. König Wilhelms-Gymnasium. Nachdem ich am 27. Okt. 1917 die Reifeprüfung bestanden hatte, wurde ich am 3. Dez. 1917 zum Heeresdienst eingezogen und war bis zum Zusammenbruch als Einj.-Freiw. Luftschiffer im k. und k. österreichisch-ungarischen Heere. Ich studierte dann zunächst in Berlin, darauf in Jena und vom dritten Semester ab in Breslau Medizin. Am 13. November 1920 bestand ich vor der Prüfungskommission in Breslau das Physikum und am 15. Juni 1923 das Staatsexamen. Am 21. Oktober 1920 erwarb ich die preuß. Staatsangehörigkeit. Das praktische Jahr leistete ich zum Teil auf der inneren, zum Teil auf der Hals-, Nasen- und Ohren-Abteilung des Allerheiligen-Hospitals. Meine Approbation datiert vom 1. August 1924. Zurzeit bin ich als Volontärassistent auf der Hals-, Nasen- und Ohren-Abteilung des Allerheiligen-Hospitals zu Breslau (Primärarzt Dr. M. Goerke) tätig.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken, Übungen usw. folgender Herren:

Biedermann, Biltz, Bittorf, Coenen, Dinger, Doflein †, v. Eggeling, Fick, Foerster, Fraenkel, Frank, Fuchs, Gräper, Groenouw, Hannes, Heider, Heimann, Heinrichsdorff, Henke, Hinsberg, Hürthle, Jadassohn, Kallius, Küstner, Küttner, Lenz, Lummer †, Mathias, Maurer, Meißner, Melchior, Minkowski, Pfeiffer, Pohl, Puppe, Röhmann †, Rosen, Rosenthal, Rubens, Schneider, Schmitz, Stahl, Stolte, Stock, Uhthoff, Weil, Wollenberg.

Bruno Seelenfreund.